

## 肝臓におけるピルビン酸代謝の意義とその活用

著者	菊地 廣行
号	1213
発行年	1994
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/20924">http://hdl.handle.net/10097/20924</a>

氏 名 (本籍) きく 菊 ち 地 ひろ 廣 ゆき 行

学 位 の 種 類 博 士 ( 医 学 )

学 位 記 番 号                      医 博 第 1 2 1 3 号

学位授与年月日 平成 6 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学研究科  
(博士課程) 外科学系専攻

学位論文題目 肝臓におけるピルビン酸代謝の意義とその活用

(主 查)

論文審査委員 教授 森 昌 造 教授 松 野 正 紀

教授 豊田 隆 謙

# 論文内容要旨

## 目 的

臓器不全、特に肝不全時の治療上の問題のひとつに、糖代謝異常がある。しかもインスリン抵抗性があるものが多く、グルコースが直接的な有効な基質となり得ない。そのような状況下では異化亢進がなされ、不幸な転帰をたどることも少なくない。それゆえこれら疾患に対する効率的代謝管理の開発が望まれる。一方、やはり異化状態である飢餓状態の肝において糖新生あるいは脂肪合成に有効な基質は、グルコースではなく他の糖原性基質であるとの報告が多くなされている。すなわち異化状態の肝では解糖系酵素が非活性化しているゆえに、グルコース利用制限があると考えられる。また、肝をはじめ他組織のエネルギー基質は脂肪酸化であり、効率良いエネルギー獲得には糖原性基質が必要である。この点において臓器不全と飢餓状態の肝は共通する面があり、飢餓状態から速やかに改善させる基質をもって、臓器不全の代謝改善に応用できるのではないかと考えた。そこで、グルコースに代り速やかに代謝改善し得る基質として、以下の条件を備えなければならないと考えた。1) 細胞内に容易に輸送される。2) 細胞質で容易に代謝され、ミトコンドリアに比較的自由に入り得る。3) 細胞内の Redox を改善させ、解糖系酵素の活性をさらに下げない。4) 遊離脂肪酸濃度を下げない。以上の項目を達成するため、解糖系酵素を経ないピルビン酸、乳酸に注目した。また、脂質と糖原性基質との相互作用を検討するために、ウイスター雄性ラットを用いて、投与法を経口投与した。そして肝臓を中心にエネルギー代謝危機の病態を、1) 24 時間絶食負荷、2) 運動負荷、3) 肝硬変の条件下で検討した。

## 対 象 と 方 法

実験には 250-300g の雄性ウイスターラットを用いた。条件 2) の運動負荷は投与 30 分後に、トレッドミルにて 30 分間、30m/min、傾斜 0 度にて行った。条件 3) の肝硬変モデルは、Proctor 等の方法に準じ作成した。摂食群は自由給餌のまま、絶食群は実験前 24 時間絶食させ、生食投与群、グルコース投与群、乳酸投与群と、ピルビン酸投与群に分けた。基質投与量はラットの安静時代謝量及び基質吸収、利用速度を考慮して 1g (グルコース換算)/Kg とした。投与法は、Gavage による経口投与法を用い、1 ml に溶解したものを投与した。門脈、肝静脈、下大静脈、腹部大動脈より血液を採取し、そのグルコース、乳酸、ピルビン酸、ケトン体、脂肪酸、中性脂肪、IRI を測定すると共に、門脈血流速度を測定することによって肝での基質出納を調べた。さらに、Freeze clamp 法にて採取した肝についてアデニン、ピリジンヌクレオチドその他の成分含量を測定し、肝エネルギー代謝状態を調べた。

## 結 果

《24 時間絶食負荷実験》絶食時にピルビン酸は門脈濃度に応じ効率良く肝に取り込まれたが、乳酸にこの傾向は認めなかった。またピルビン酸の投与によって、グルコース、乳酸投与よりも速やかな肝の糖放出の増加、ケトン体産生の減少、エネルギー代謝状態の改善などが認められた。これらの結果より異化状態からの離脱におけるピルビン酸の有効性を認めた。

《運動負荷実験》運動負荷においても、ピルビン酸投与は肝での乳酸やピルビン酸の取り込みを高め、肝の糖放出を促進し、さらに末梢組織のグルコースや脂肪利用を高めた。これらの点から、ピルビン酸投与の運動耐容能増加の可能性が示唆された。

《肝硬変負荷実験》本実験においても、ピルビン酸は、肝によく吸収され、乳酸の蓄積は認められなかった。その結果、ピルビン酸投与は末梢血糖値の上昇、ケトン体減少に代表されるエネルギー代謝の低下状態からの速やかな脱却を促進していた。

## 結 語

エネルギー代謝危機における肝臓でのピルビン酸投与が、乳酸投与よりも速やかに肝エネルギー状態を改善させ、さらにグルコース、乳酸よりも他組織へのエネルギー供給量の増加を示した。この事実は、ピルビン酸が脂肪酸化を亢進させると共に、肝グリコーゲン蓄積を早め、その結果としてピルビン酸脱水素酵素活性上昇を早める可能性を示唆する。すなわちピルビン酸は、肝におけるエネルギー代謝基質主体を肝細胞ミトコンドリア内外両面において、脂肪から糖に変換させる、同化代謝始動へのセルモーター的役割を果たしていると考えられる。また、肝以外の組織においても、ケトン体、そして糖の利用効率上昇がみられ、異化状態からの速やかな離脱がなされている。したがって、ピルビン酸投与は、肝のみならず、他組織も含めた代謝危機状態からの離脱に有効な手段になると考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

現在、人工臓器や TPN の開発、発展に伴い、肝、腎疾患合併患者の外科的治療の適応が拡大してきている。しかしながら、その管理は未ださまざまな困難が伴い、その予後も必ずしも良好とはいえない。その治療法の問題点の一つに代謝異常からの栄養障害がある。それゆえ、これら疾患に対する効率的代謝管理の開発が望まれる。本論文はその問題点を肝を中心とした糖代謝異常としてとらえ、栄養障害の効率的解決法の確立を目指したものである。さらに本論文の特徴として、分子生物学的研究の知見をふまえつつ、In vivo で、かつ Dynamics を求める姿勢が貫かれており、この点からも評価されると考えられる。

本論文の起点は、代謝危機の病態において、肝の糖及び脂質代謝を円滑に回転させることによって、末梢への糖の供給や肝それ自体のエネルギー代謝を良好な状態に保ち得る条件を設定することにある。そして、グルコースに代わり速やかに代謝改善し得る基質として、1) 細胞内に容易に輸送される、2) 細胞質で容易に代謝され、ミトコンドリアに比較的自由に入り得る、3) 細胞内の Redox を改善させ、解糖系酵素の活性をさらに下げない、4) 遊離脂肪酸濃度を下げない、との条件を備えなければならないと考え、ピルビン酸、乳酸に注目している。本論文は以上の前提の下、ウイスター雄性ラットを用いて、最初に 24 時間絶食負荷下における各基質投与による検討を緻密に行っている。基質投与法は経口によるものであるが、それによる門脈基質濃度の変化を検討し、各々の投与群の意義を明確にしているゆえ、投与法に対する疑問は払拭されていると考えられる。この実験系より、ピルビン酸は門脈濃度に応じ効率良く肝に取り込まれること、またグルコース、乳酸よりも速やかな肝の糖放出の増加、ケトン体産生の減少、エネルギー代謝状態の改善を明確に示し、異化状態からの離脱において、上記条件を充たすピルビン酸の有効性を論じている。そして同化代謝への移行期における脂肪酸化の重要性を指摘し、この現象を Pyruvate carboxylase 及び Malate shuttle による脂質  $\beta$  酸化の効率化がなされた結果と考察している。さらに本論文は、ピルビン酸投与の臨床応用を目指し、運動負荷モデル、そして当初の目的である臓器不全での応用への一段階として肝硬変モデルでの検討を試み、各々ほぼ同様な結果が示され、その応用性の高さが示されている。

以上より、肝臓を中心にエネルギー代謝危機の病態でのピルビン酸の効果を、In vivo において、生理学的、生化学的に明らかにし、その結果からピルビン酸を同化代謝始動へのセルモーター的役割を果たす基質と考察した本論文は、独創性に富むばかりでなく、さまざまな臨床応用への期待が大きいものと考えられる。よって学位授与に値するものである。